综述

炎症反应在心梗后心衰发病过程中的作用研究进展

刘雪岩，李成花，杨 萍
吉林大学中日联谊医院心血管内科，长春 吉林 130033

摘要：心梗后心衰是慢性心力衰竭中最常见的类型，近年研究发现炎症反应迅速、持续的激活是心梗后心衰的重要特征。适当的炎症反应可以减少心肌梗死范围，促进瘢痕形成及缺血心肌的恢复，而炎症反应过度、持久激活可促进心脏扩大、心功能不全及心力衰竭。心肌梗死后心肌细胞释放坏死物质，通过激活TLR介导的通路、补体系统以及ROS诱导的通路调控NF-κB相关通路，激活体内固有免疫。同时中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等多种细胞参与了炎症过程。如何通过调控心梗后心衰过程中的炎症反应从而抑制病理性重构为心衰的治疗提供了新的方向。本文从炎症反应激活过程中的细胞基础及相关通路两方面，对炎症反应在心梗后心衰过程中的作用及机制做一系统综述，为进一步研究心衰过程中炎症反应的作用及抗炎治疗提供参考。
关键词：心力衰竭；炎症反应；心肌梗死；免疫

Progress in effects and regulation of inflammatory response in post-infarction heart failure

LIU Xueyan, LI Chenghua, YANG Ping
Department of Internal Medicine Cardiovascular, Union Hospital of China and Japan affiliated to Jilin University,Changchun 130033, China

Abstract: Myocardial infarction is the most common cause that induces heart failure. Recent studies have identified that instant and prolonged activation of inflammatory response is a key character of post-infarction heart failure. Inflammatory response to some degree can promote wound healing, scar formation and recovery of ischemic myocardium, but excessive inflammation could play an important role in the development of chamber dilation, systolic dysfunction and heart failure. Extensive necrosis in the infarcted myocardium triggers the innate immune response through stimulating Toll-Like Receptor (TLR) mediated signaling, activating the complement cascade and reactive oxygen species (ROS) pathway, and regulating the Nuclear Factor (NF)- κB system. Neutrophils, mononuclear cells, macrophages and other kinds of cells play essential roles in inflammation. How to control inflammation to suppress pathological remodeling is an important issue to be considered in developing new treatment for heart failure. This review summarizes the roles of related cells and signal pathways in the pathophysiological mechanisms of inflammation in myocardial induced heart failure in order to provide references for further study in the effects of inflammation and anti-inflammatory therapies in heart failure.
Key words: heart failure; inflammatory response; myocardial infarction; immunity

心肌梗死是造成心力衰竭最常见的原因。随着介入诊疗技术及溶栓药物的发展及进步，首次心梗患者的存活率已接近90%，但多数患者在数年之内发生以心脏重构为主要病理特征的心衰，而心衰进展又加重心脏重构，两者互相促进，形成恶性循环。心脏重构主要表现为梗死区瘢痕形成、非梗死区肥大及纤维化，以及左室的进行性扩大，且重构程度与患者临床预后相关。尽管早在1669年就已经发现了炎症介质在心脏病理生理学中的重要性，但在之后漫长的3个世纪，炎症反应在心梗后心衰中的作用都没有得到重视。直到1936年科学家发现心肌梗死区有大量白细胞浸润，并在之后的半个多世纪，多项动物实验证实心梗后靶向针对白细胞介导炎症反应的抗炎治疗可以有效地减少心肌损伤[1]，对炎症反应及抗炎治疗在心力衰竭中作用及机制的研究开始成为心衰领域的热点。

由于心肌细胞的不可再生性，梗死区坏死心肌细胞被免疫系统识别、吞噬并清除，继以被瘢痕组织取代，而非梗死区心肌结构、功能及形态发生重构，并最终发展成心衰。炎症反应在这一过程中起着重要的作用。适当的炎症反应可以减少梗死范围，促进梗死区域瘢痕形成并维持梗死周围区内环境的稳定，有助于缺血心肌的恢复，而过度的炎症反应引起非梗死区心肌细胞的凋

收稿日期：2016-07-15
基金项目：国家自然科学基金（81570360）
作者简介：刘雪岩，E-mail: 349964145@qq.com
通信作者：杨 萍，E-mail: pyang@jlu.edu.cn

亡、心肌组织的肥大和纤维化，导致缺血相关组织的病理性重构及心肌的功能障碍。本文主要从心梗后心衰过程中炎症反应的作用、参与炎症反应的细胞及通路进行探讨，试图在免疫及炎症反应层面对心梗后心衰的病理机制进行回顾及阐述，并为未来以抗炎反应为靶点的抗心衰治疗提供参考。

1 炎症反应参与心梗后心衰的发病过程

心梗后，梗死区坏死心肌即刻触发了炎症反应，且炎症反应参与了心梗后心衰的病理过程。根据心衰过程的病理特点，梗死后心肌组织的修复大致分为3个时期：炎症反应期，增生期和成熟期[2]。心梗后心肌细胞急性损伤和坏死即刻激活了固有免疫途径，并进一步触发了强烈的炎症反应用以清除梗死区坏死细胞及细胞外基质成分。坏死心肌细胞在体内迅速释放出相关信号，如高迁移率族蛋白B1[3]、热休克蛋白、ATP[4]等，通过与模式识别受体的结合，启动固有免疫应答。早期炎症反应过度可导致基质成分的过度降解，并可能导致心肌梗死区破裂。而炎症反应持续时间过长会影响胶原在细胞间基质的沉积，从而引起形成的瘢痕张力降低，并进一步加重心室扩张。促炎因子的过度表达可过度激活心肌细胞内促凋亡通路，并导致心肌细胞的进一步丧失。增殖期单核细胞和巨噬细胞亚群分泌生长因子，募集并活化心肌成纤维细胞、血管内皮细胞等间充质细胞。活化的间充质细胞分泌大量的细胞外基质蛋白，保持了梗死区心肌的形态完整性。随后这些活化的间充质发生凋亡，增殖期结束，进入成熟期。成熟期梗死区形成较稳定的瘢痕组织，而非梗死区则发生着动态的重构过程，其中免疫系统发挥了重要的作用。免疫应答的过度激活及梗死后炎症反应抑制机制的功能缺失，导致免疫细胞如中性粒细胞释放细胞毒性成分，并参与诱导心肌细胞凋亡，心肌细胞外基质过度降解，心肌细胞肥大，成纤维细胞纤维化等，均可引起心肌梗死区面积扩大、心室离心性重构并与心梗后患者心衰、心室扩大、心功能不全等相关。

2 心梗后心衰过程中炎症反应的细胞基础

成人心脏主要由3种细胞构成：心肌细胞，心肌成纤维细胞及内皮细胞。同时，心肌组织内存在少量免疫细胞，这些细胞在心梗后迅速活化、释放细胞因子，并募集外周血中的相关细胞，启动炎症级联反应。在心梗后心衰过程中，上述细胞共同构成了其炎症反应的细胞基础。

2.1 心肌细胞

坏死的心肌细胞通过释放多种危险信号(高迁移率族蛋白B1，热休克蛋白，ATP等)参与激活固有免疫应答清除坏死细胞。另外，梗死周围区心肌细胞可以激活部分炎性成分，成为产生包括IL-1β在内多种促炎因子的重要场所。

2.2 心肌成纤维细胞、内皮细胞

心肌成纤维细胞是心肌组织内数量最多的细胞[5]，集中分布在心肌细胞间质及血管周围区。心肌损伤修复过程中，心肌成纤维细胞活化，激活炎性体并分泌细胞因子、趋化因子及溶酶体，发挥促炎作用[6]。同时，促炎细胞因子(如IL-1)可以延迟成纤维细胞分化为纤维细胞，直到坏死细胞及基质成分被清除。生长因子和间质蛋白参与了成纤维细胞的活化。另外，非梗死区的成纤维细胞也会在容量及压力负荷的作用下活化并促进间质纤维化的形成。

内皮细胞：内皮细胞是促炎因子(如MCP-1及IP-10)等的主要分泌来源，并介导了循环中白细胞的粘附、聚集[7]。

2.3 中性粒细胞

梗死区补体系统的活化、活性氧的产生及趋化因子的激活都可引起中性粒细胞在梗死区的聚集。活化的中性粒细胞通过产生氧自由基及释放蛋白溶酶参与坏死细胞及间质成分的清除。TNF-α和IL-1β等促炎介质可以延长中性粒细胞的生存期，进一步促进炎症反应。动物实验也表明了中性粒细胞对缺氧心肌细胞有直接损伤作用，并通过激活中性粒细胞整合素及心肌细胞细胞间黏着分子(ICAM)-1的表达扩大了梗死区面积。然而，有研究表明，ICAM-1缺失小鼠缺血再灌注后1~3周，其梗死区面积与及瘢痕形成与对照组无异，且同时缺失ICAM-1和p选择素的动物模型中缺血再灌注的梗死区面积无明显减小。这些体内功能缺失实验未证实中性粒细胞扩大梗死区面积的作用，与之前的研究结果不符，可能与体内炎症反应的复杂性及动物模型的局限性有关。中性粒细胞在损伤区的募集大致持续3~7 d，而后进入程序性死亡。凋亡的细胞碎片最终被巨噬细胞所吞噬。中性粒细胞通过凋亡相关过程发挥抗炎作用：(1)通过释放相关因子[8](如膜联蛋白A1和乳铁蛋白等)抑制进一步的中性粒细胞募集并诱导巨噬细胞的聚集从而促进加速凋亡进程；(2)通过激活巨噬细胞中的抗炎程序，促进IL-10、转化生长因子β(TGF-β)等抗炎物质的分泌。

2.4 肥大细胞

在多数动物正常心肌组织内存在着一定数量的肥大细胞，且多分布在血管周围。在动物模型中，心肌组织内原有的肥大细胞在心肌缺血时迅速活化并释放出大量促炎介质，包括组胺及TNF-α。

2.5 单核细胞及巨噬细胞

单核细胞及巨噬细胞系统在心肌损伤后的炎症反

应中发挥双重作用:一方面可以通过分泌抗炎因子如IL-10及TGF-β等抑制炎性反应,另一方面又通过表达趋化因子/趋化因子受体等发挥促炎作用,总体上以后者作用为主。心肌损伤后数小时内单核细胞即聚集在损伤区[9],并发挥了促炎及对坏死物质的吞噬作用。另外部分活化的单核细胞在成纤维细胞及内皮细胞方面发挥重要作用。随着梗死区细胞因子及生长因子的表达,梗死区内环境发生了变化,浸润的单核细胞转化为成熟的巨噬细胞[9]。梗死区和梗死周围区的巨噬细胞吞噬坏死细胞及基质成分的作用更强大,并可以持续产生细胞因子及生长因子等炎症调节因子。除此之外,巨噬细胞可以产生基质金属蛋白酶(MMPs)及其抑制因子,从而参与细胞外机制的重构。

2.6 血小板

心肌梗死后,血小板聚集在梗死区,参与主要由纤维蛋白构成的暂时性细胞间质成分,并释放多种细胞因子(IL-1β等)、生长因子(TGF-β等)及趋化因子[10],在心梗后的炎症反应阶段发挥多重作用。另一方面,血小板可以通过启动补体因子的活化将炎症反应局限在损伤区域[11],从而减少了非梗死区过度的炎症反应所致的心肌功能障碍。

3 炎症反应激活的基本通路

心肌损伤后,坏死物质释放出危险信号,通过与模式识别受体结合并启动固有免疫应答。具体机制如下:

3.1 TLR介导的通路

TLR通过表达一系列模式识别受体,与其配体结合并诱导多种激酶及NF-κB的活化。心梗后坏死的心肌细胞释放的危险信号即可作为TLR的受体。在哺乳动物TLR家族的13个成员中,TLR2和TLR4主要参与了梗死后心肌的炎症反应[12]。此外,TLR也参与激活穿孔素家族成员,并在炎症反应中发挥重要作用。C反应蛋白、血清淀粉样P成分及PTX3即是穿孔素家族中的典型代表。有研究表明,C反应蛋白的沉积可激活补体系统并加重心肌损伤[13]。而另一方面,PTX3则通过调控补体系统发挥心肌保护作用[14]。穿孔素家族不同成员对心肌损伤的作用不同,进一步表明心梗后炎症反应的复杂性。

3.2 补体系统

补体系统是固有免疫的重要组成成分。多项研究表明补体系统的激活参与了心肌损伤及修复过程。心梗时多种参与补体活化的经典途径的mRNA和蛋白表达水平显著上调。动物实验中,抑制补体系统的活化或应用补体抑制剂可以减少梗死面积,而应用可溶性补体受体型1也得到了类似的效果。这些研究为干预补体系统减少心肌损伤提供了理论依据。尽管如此,临床试验的结果却不尽乐观。在ST段抬高的心梗患者中应用单独抗C5单克隆抗体并未减少梗死面积,但应用抗C5单克隆抗体并再灌注的患者比单纯再灌注患者90 d死亡率下降[15]。在心梗后溶栓患者中应用上述抗体的患者,无论从心梗面积还是从临床预后,与对照组没有差异[16]。

3.3 活性氧参与激活炎症反应

梗死区心肌组织产生活性氧参与激活免疫细胞。活性氧通过激活补体系统,刺激P选择素的表达,上调细胞因子及趋化因子的合成及活化从而激活NF-κB通路,促进白细胞趋化,发挥促炎作用。而活性氧介导的信号通路过度活化则可促进心肌细胞凋亡并导致细胞外基质的过度降解,引起心肌重构。

3.4 NF-κB通路的激活

TLR介导的通路、补体系统的激活以及活性氧诱导的通路均可激活NF-κB。活化的NF-κB转移至细胞核并结合至靶基因的启动子或增强子区域,参与调控多种靶基因,诱导内皮细胞中粘附分子的产生,增强成纤维细胞、白细胞炎症反应,促进血管细胞分泌促炎因子及趋化因子,参与细胞外机制的代谢过程,从而发挥促炎作用[17-18]。有研究通过NF-κB诱导寡脱氧核苷酸与基因的转录因子结合,及应用NF-κB抑制剂[19]均阻断了炎症相关基因的活化,减少梗死面积,进一步证实了NF-κB的促炎作用。尽管这些实验证实了NF-κB活化加重了心梗后心衰的损伤,但也有研究表明NF-κB同时存在细胞保护作用[20]。

4 总结

心梗后心衰过程中的炎症反应是一个动态、复杂的生物学过程,除上述信号通路外,还有多种趋化因子、炎性因子、等及其他通路参与动态调节炎症反应,在心肌损伤、修复和重构过程中发挥至关重要的作用。它不仅促进了急性心梗后早期阶段的形态及功能恢复,并很大程度上避免了心肌破裂、恶性心律失常的发生等严重并发症,但过度的炎症反应加重心脏重构,引起心力衰竭。调控心梗后心肌组织的炎症反应很有可能成为未来心衰的预防及治疗的重要手段,但现阶段对这个病理过程中炎症反应的研究尚未完全明确,且由于临床患者的个体化差异及疾病的复杂性,将有效的抗炎治疗应用于临床,任重,道远。

参考文献:

[1] Christia P, Frangogiannis NG. Targeting inflammatory pathways in myocardial infarction[J]. Eur J Clin Invest, 2013, 43(9): 986-95.

[2] Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(5):

255-65.

[3] Ding HS, Yang J, Chen P, et al. The HMGB1-TLR4 axis contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury via regulation of cardiomyocyte apoptosis[J]. Gene, 2013, 527(1): 389-93.

[4] Timmers L, Pasterkamp G, de Hoog VC, et al. The innate immune response in reperfused myocardium[J]. Cardiovasc Res, 2012, 94(2): 276-83.

[5] Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the Renaissance cell[J]. Circ Res, 2009, 105(12): 1164-76.

[6] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata TA, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Circulation, 2011, 123(6): 594-9.

[7] Bujak M, Dobaczewski M, Gonzalez QC, et al. Induction of the CXC chemokine Interferon-gamma-Inducible protein 10 regulates the reparative response following myocardial infarction[J]. Circ Res, 2009, 105(10): 973-83.

[8] Bournazou I, Pound JD, Duffin R, et al. Apoptotic human cells inhibit migration of granulocytes via release of lactoferrin[J]. J Clin Invest, 2009, 119(1): 20-32.

[9] Williams MR, Azcutia V, Newton G, et al. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium[J]. Trends Immunol, 2011, 32(10): 461-9.

[10] Nording HM, Seizer P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. Front Immunol, 2015, 6(11): 98-103.

[11] Del CI, Cruz M, Zhang H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system[J]. J Exp Med, 2005, 201(6): 871-9.

[12] Riad A, Jäger S, Sobirey M, et al. Toll-like receptor-4 modulates survival by induction of left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice[J]. J Immunol, 2008, 180(10): 6954-61.

[13] Pepys MB, Hirschfield GM, Tennent GA, et al. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. Nature, 2006, 440(8): 1217-21.

[14] Salio M, Chimenti S, de Angelis N, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2008, 117(8): 1055-64.

[15] Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, et al. Pexelizumab,an anti-C5 complement antibody,as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the complement inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty trial[J]. Circulation, 2003, 108(10): 1184-90.

[16] Mahaffey KW, Granger CB, Nicolau JC, et al. Effect of pexelizumab,an anti-C5 complement antibody,as adjunctive therapy to fibrinolysis in acute myocardial infarction:the complement inhibition in myocardial infarction treated with thrombolytics trial[J]. Circulation, 2003, 108(10): 1176-83.

[17] Nian M, Lee P, Khaper N, et al. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling[J]. Circ Res, 2004, 94(12): 1543-53.

[18] Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple facets of NF-kappaB in the heart:to be or not to NF-kappaB[J]. Circ Res, 2011, 108(9): 1122-32.

[19] Moss NC, Stansfield WE, Willis MS, et al. IKK beta inhibition attenuates myocardial injury and dysfunction following acute ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(4): H2248-53.

[20] Misra A, Haudek SB, Knuefermann P, et al. Nuclear factor-kappa B protects the adult cardiac myocyte against ischemia-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction[J]. Circulation, 2003, 108(25): 3075-8.